

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С  
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:  
12 февраля 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Номер международной публикации:  
WO 2004/012767 A1

(51) Международная патентная классификация<sup>7</sup>:  
A61K 39/395, A61P 15/00

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2002/000368

(22) Дата международной подачи:  
2 августа 2002 (02.08.2002)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: ГОЛЬДБЕРГ Евгений Данилович  
[RU/RU]; 634029 Томск, ул. Советская, д. 46, кв. 25  
(RU) [GOLDBERG, Evgeny Danilovich, Tomsk  
(RU)]. ДЫГАЙ Александр Михайлович [RU/RU];  
634050 Томск, пр. Ленина, д. 44, кв. 7 (RU) [DY-  
GAY, Alexandr Mikhailovich, Tomsk (RU)].

(74) Агент: ПОПОВ Андрей Сергеевич; 125009 Москва,  
Средний Кисловский пер., д. 7/10, кв. 26 (RU) [PO-  
POV, Andrei Sergeevich, Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, EC,  
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,  
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-  
тент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),  
патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована  
С отчётом о международном поиске.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-  
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,  
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-  
летеня РСТ.

(54) Title: MEDICINAL AGENT AND METHOD FOR CURING ERECTILE DYSFUNCTION

(54) Название изобретения: ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНЫХ ДИС-  
ФУНКЦИЙ

(57) Abstract: The inventive medicinal agent is based on antibodies and contains activated form of monoclonal, polyclonal and natural antigens to a nitrogen oxide endothelial synthetase (NO-synthetase), which is produced by a repetitive successive dilution and an external action being used mainly by means of homeopathic technology. The inventive method for curing erectile dysfunction and vegetal disorders of climacteric period by controlling a cyclic guanosine monophosphate content (cGMph) in a cavernous body during sexual stimulation consists using activated forms of ultra-small doses of antibodies to an entire molecule of endothelial NO-synthetase or to the polypeptide fragments thereof, said forms being produced by a repetitive successive dilution and an external action.

[Продолжение на след. странице]



WO 2004/012767 A1



(57) Реферат: Лекарственное средство на основе антител содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO-синтетазе), приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии. Способ лечения эректильных дисфункций и вегетативных расстройств климактерического периода путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции заключается в том, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к цельной молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И  
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ  
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения нарушений эрекции различного происхождения и вегетативных расстройств климактерического периода.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известно использование антител для лечения патологических синдромов (SU 1331508 A, А 61 К 39/00, 1984; SU 1730144 A1, С 12 N 7/00, 1992).

Известен способ лечения нарушений эрекции путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции (см. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2001. М., 2000, с.788-789). При этом происходит усиление расслабляющего эффекта оксида азота (NO) на гладкие мышцы кавернозного тела и усиление кровотока в половом члене, за счет введения прямого ингибитора цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Однако продолжительность эффекта при этом ограничена 3-5 часами, а применение используемого в процессе лечения средства (силденафил цитрата) противопоказано лицам, получающим донаторы окиси азота или нитраты в любых формах.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение направлено на создание эффективного средства и способа лечения эректильных дисфункций различного происхождения и вегетативных расстройств климактерического периода.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что лекарственное средство содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO-синтетазе), приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител используют цельную молекулу или полипептидные фрагменты фермента эндотелиальной NO-синтетазы.

Кроме того, в способе лечения эректильных дисфункций и вегетативных расстройств климактерического периода путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции, используют активированные формы сверхмалых доз антител к цельной молекуле

эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений указанных антител.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый фармакологический препарат, который модифицирует активность фермента NO-синтетазы, в результате чего повышается синтез оксида азота в кавернозном теле при сексуальной стимуляции и усиливается кровоток в половом члене.

При этом, в отличие от физиологических (терапевтических) доз антител, активированные формы сверхмалых доз антител к NO-синтетазе не связывают (инактивируют) фермент, но модифицируют его эффекты. Новый препарат оказывает эффект, синергичный с эффектом NO-синтетазы. Наличие терапевтического эффекта у сверхмалых доз антител, активированных по гомеопатической технологии, а тем более — его односторонненность с действием исходного фермента — не следует из известного уровня знаний и выявлена автором.

#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат готовят преимущественно следующим образом.

Методом твердофазного пептидного синтеза получают синтетический полипептид, соответствующий фрагменту эндотелиальной NO-синтетазы (III типа) (1185-1205), со следующей аминокислотной последовательностью:

Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys Gly Leu Gln Pro Thr Pro Met Thr Leu Val Phe.

(Marsden P.A., Schappert K.T., Chen H.S., Flowers M., Sundell C.L., RA Wilcox J.N., Lamas S., Michel T. "Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase." FEBS Lett. 307:287-293, 1992).

Полученный пептид, конъюгированный с метилированным бычьим сывороточным альбумином в качестве носителя, используют в качестве иммуногена при иммунизации кроликов. Моноспецифическую сыворотку к NO-синтетазе получают иммунизацией кроликов указанным иммуногеном по известной схеме (Вязов О.Л. Лабораторные методы исследования в неинфекционной иммунологии. М., Медицина, 1968 - 356 С.). Забор крови проводят из краевой ушной вены в стерильные пробирки. После ретракции сгустка сыворотку отделяют центрифугированием, прогревают 10 мин при 56°C для дезактивации комплемента.

Выделенные антитела к эндотелиальной NO-синтетазе последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения

сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно, в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

#### Пример 1.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO синтетазе на половое поведение половозрелых крыс-самцов, находящихся в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции, крысам-самцам возраста 16 мес массой 600-700 г с установленной степенью угнетения половой функции вводили перорально потенцированные антитела к NO синтетазе в смеси гомеопатических разведений C12+C30+C200 в течение 5 дней по 1.5 мл на животное. После этого производили ссаживание самцов с самками (возраст 4 мес, масса 300 г), находящимися в стадии эструс полового цикла. В течение 15 мин регистрировали копулятивную активность на основании следующих параметров для каждого самца: латентный период садки (время между первым предъявлением самки и первой садкой), количество ухаживаний (обнюхиваний, облизываний), общее количество садок, количество спариваний.

Установлено, что после 5 введений препарата достоверно увеличилось количество ухаживаний (в 2 раза) по сравнению с исходными показателями у всех животных; у 55.5% животных (с исходной средней и выраженной половой активностью) достоверно увеличились показатели половой активности, что в целом свидетельствует о

стимулирующем влиянии на половую активность крыс-самцов, находящихся в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции.

#### Пример 2.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO синтетазе на половое поведение половозрелых крыс-самцов, находящихся в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции, крысам-самцам возраста 4 мес массой 400-450 г вводили перорально потенцированные поликлональные антитела к NO синтетазе в смеси гомеопатических разведений C12+C30+C200 в течение 5 дней по 1.5 мл на животное. После этого производили ссаживание самцов с самками (возраст 4 мес, масса 300 г), находящимися в стадии эструс полового цикла. В течение 15 мин регистрировали копулятивную активность на основании следующих параметров для каждого самца: латентный период садки (время между первым предъявлением самки и первой садкой), количество ухаживаний (обнюхиваний, облизываний), общее количество садок, количество спариваний.

Установлено, что после 5 введений препарата у животных опытной группы достоверно снизился латентный период садки, число ухаживаний; в то же время наблюдалось увеличение общего количества садок (в 2 раза) и количества спариваний (в 3 раза) по сравнению с показателями, полученными у этих же животных до введения препарата. Таким образом, введение препарата вызвало у крыс-самцов, находящихся в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции, улучшение копулятивной активности, выражающейся в потребности у животных в повторных коитусах. Снижение количества ухаживаний при этом обусловлено более высокой копулятивной активностью.

#### Пример 3.

Пациент С., 51 года, обратился к урологу с жалобами на снижение либидо, нарушение эрекции, снижение удовлетворения от полового акта. Указанные симптомы нарастали в течение последних 2 лет. В последние 3 года также отмечает периодическую подавленность, плаксивость, нарушения памяти и сна, снижение работоспособности, приступы сердцебиения, колебания артериального давления. Объективно: выявлено умеренное увеличение предстательной железы. Диагноз: эректильная дисфункция на фоне инволюционных гормональных изменений. Назначено: смесь гомеопатических разведений моноклональных антител к фрагменту человеческой эндотелиальной NO синтетазы C12, C30, C200 по 1 таблетке 1 раз в 3 дня. Через 2 недели после начала лечения пациент отметил улучшение эрекции и повышение либидо на фоне улучшения общего состояния: повысился общий тонус, улучшился сон. Рекомендован прием

препарата 1-2 раза в неделю. При повторной явке через 2 мес после начала лечения прежних жалоб не предъявляет, отмечает восстановление либидо, эрекции и удовлетворения от полового акта.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство на основе антител, характеризующееся тем, что содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO-синтетазе), приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
2. Лекарственное средство по п.1, характеризующееся тем, что для получения антител используют цельную молекулу или полипептидные фрагменты фермента NO-синтетазы.
3. Способ лечения эректильных дисфункций и вегетативных расстройств климактерического периода путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции, характеризующийся тем, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к цельной молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.
4. Способ лечения по п.3, характеризующийся тем, что используют смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений антител к цельной молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам.



РЕФЕРАТ  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И  
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

Лекарственное средство на основе антител содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO-синтетазе), приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии. Способ лечения эректильных дисфункций и вегетативных расстройств климактерического периода путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции заключается в том, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к цельной молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 02/00368

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <div style="text-align: right; margin-right: 100px;">A61K 39/395, A61P 15/00</div> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  <div style="text-align: center;">A61K 39/395, C07K 7/16, A61K 31/195, C12N 15/53, A61P 15/00</div> </p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/97842 A1 (EPSHTEIN OLEG ILIICH) 27.12.2001 (27.12.2001), the abstract	1-4
Y	WO 98/02555 A1 (SALERNO, JOHN, C.) 22 January 1998 (22.01.1998), 1-2 pages of Description, p. 17 of claims, the abstract	1-4
A	RU 2180668 C2 (FERRING B.V.) 20.03.2002	1-4
A	RU 96113138 A (SHERING AG et.al.) 27.10.1998	1-4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.</span> <span><input type="checkbox"/> See patent family annex.</span> </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">(02.12.2002)</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">(05.12.2002)</div>
Name and mailing address of the ISA/ <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">RU</div>		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №  
PCT/RU 02/00368

<b>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:</b> A61K 39/395, A61P 15/00		
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)		
<b>В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:</b> Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7: A61K 39/395, C07K 7/16, A61K 31/195, C12N 15/53, A61P 15/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):		
<b>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</b>		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 01/97842 A1 (ЭПШТЕЙН ОЛЕГ ИЛЬИЧ) 27.12.2001 (27.12.2001), реферат	1-4
Y	WO 98/02555 A1 (SALERNO, JOHN, C.) 22 January 1998 (22.01.1998), описание стр. 1-2, формула п.17, реферат	1-4
A	RU 2180668 C2 (ФЕРРИНГ Б.В.) 20.03.2002	1-4
A	RU 96113138 A (ШЕРИНГ АГ и др.) 27.10.1998	1-4
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: А документ, определяющий общий уровень техники Е более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д. Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории & документ, являющийся патентом-аналогом		
Дата действительного завершения международного поиска: 02 декабря 2002 (02.12.2002)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 05 декабря 2002 (05.12.2002)
Наименование и адрес Международного поискового органа Федеральный институт промышленной собственности РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо:  Н. Литвиненко  Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)